Nicht für den Austausch

AUS DER REICHSANSTALT FÜR DAS DEUTSCHE BÄDERWESEN
AN DER UNIVERSITÄT BRESLAU
DIREKTOR: PROF. DR. H. VOGT

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BLUTZUCKERSENKENDE WIRKUNG EINER REIHE VON NATÜRLICHEN MINERALWÄSSERN UND DEREN NACHAHMUNGEN (KÜNSTLICHEN SALZGEMISCHEN)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES DOKTORGRADES

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELM-UNIVERSITÄT

ZU BRESLAU

VORGELEGT VON

ELISABETH WIENSKOWSKI

DRUCK DER SPAMER A.-G. IN LEIPZIG · 1939

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau
Berichterstatter: Prof. Dr. Vogt
Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

Sonderdruck aus: „Der Balneologe" 1939, Heft 6
(Verlag von Julius Springer, Berlin W 9)
Printed in Germany

Der Diabetes mellitus hat durch die bedeutsame und segensreiche Erfindung des Insulins seine Schrecken größtenteils verloren. Es ist verständlich, daß in der Insulinära selbst die früheren Behandlungsmethoden weitgehend außer acht gelassen wurden. Bald war man jedoch bestrebt, durch zusätzliche therapeutische Maßnahmen die Insulinwirkung zu unterstützen, den Insulinverbrauch einzuschränken und in leichten Fällen von Diabetes den Kranken die recht lästigen Insulinspritzen zu ersparen. Die Ursache für diese Bemühungen ist einmal natürlich in den Mängeln zu suchen, die der Insulintherapie anhaften. Es sei nur auf die parenterale Verabreichung mit der Gefahr der Absceßbildung, auf die unbedingt notwendige ärztliche Kontrolle, auf die Kosten des Heilmittels usw. hingewiesen. Zum anderen spielt sicher die Erkenntnis eine wesentliche Rolle, daß die früheren Behandlungsmethoden besonders beim gutartigen Altersdiabetes von beträchtlichem Erfolg begleitet waren. Es sei dabei in erster Linie hervorgehoben die individuelle diätetische Einstellung, die medikamentöse Behandlung mit Alkalien, die Arbeits- und Psychotherapie und nicht zuletzt die Kuren in Heilbädern, die neben dem Insulin gerade in den letzten Jahren wieder eine beträchtliche Rolle spielen (Vogt[52], Haug[22], Kühnau[34], Pendl[41]).

Die Balneologie stellt in der Therapie des Diabetes mellitus seit alters her einen bedeutenden Faktor dar. Es ist eine empirische Tatsache, daß Mineralwassertrinkkuren die Störung im Kohlehydratstoffwechsel günstig zu beeinflussen vermögen. Eine wissenschaftliche Begründung dieser Wirkung ist von jeher angestrebt worden, doch hat die Forschung in früherer Zeit auf diesem Gebiet zu keiner befriedigenden Lösung geführt. Ungefähr seit dem Jahre 1927 steigt die Zahl der Arbeiten über dieses Problem beträchtlich an. Das ist vor allem darauf zurückzuführen, daß einerseits in den letzten Jahren für die Krankenbehandlung im allgemeinen das natürliche Heilgut, wie es uns in den Mineralwässern und Heilerden gegeben ist, an Bedeutung gewinnt, daß andererseits die moderne Balneologie bestrebt ist, durch neue Untersuchungsmethoden eine exakte, wissenschaftlich begründete Basis für die alten Erfahrungstatsachen zu schaffen. Im Rahmen dieses Arbeitsgebietes soll es daher meine Aufgabe sein, eine Reihe von natürlichen Mineralwässern und zum Vergleich künstlichen Salzgemischen in ihrer Wirkung auf den gestörten Kohlehydratstoffwechsel im Tierversuch zu prüfen. Zunächst sei kurz berichtet über die bisherigen Untersuchungen und Ergebnisse, ferner über die Theorien, die zur Klärung der Wirkung der Mineralwässer aufgestellt wurden.

Wie die Literatur seit 1870 zeigt, war es zunächst das klinische Experiment am Kurort selbst und die Haustrinkkur, deren man sich bediente. So prüften Kuelz[33], Kratschmer[32], Riess[42], Senator[45] und Glax[17] die Einwirkung des Karlsbader Mühlbrunnens auf die Glykosurie bei Diabetikern. Maase und Salecker[36] wiesen den günstigen Einfluß des Neuenahrer Sprudels nach. Eine deutliche Blutzuckersenkung erzielten Arnoldi und Ettinger[2], Weskott[54] und Arnoldi und Roubitschek[3], [4], [43] nach Brunnengaben von Karlsbader Mühlbrunn und Homburger Elisabethenbrunnen. Bei klinischen Versuchen in Karlsbad und Marienbad fanden Kauffmann-Cosla und Zörkendörfer[27], [28], [29], [30] sowohl eine Blutzuckersenkung als auch ein Schwinden der Zuckerabbauprodukte im Harn.

Bessere Möglichkeiten und ein objektiveres Bild über die Wirkung der Mineralwässer auf den Stoffwechsel bietet der Tierversuch. Es sei hier nur hingewiesen auf die Arbeiten von Borutteau[9], Bickel[7] und Mayer[37]. Bürgi[10] und Gordonoff gelang es, den Blutzucker bei Kaninchen durch Schwefelwässer zu senken. Bahnbrechend waren schließlich die Versuche von Geiger und Kropf[15], denen es gelang, durch einseitige Kartoffelkost bei Kaninchen eine labile Stoffwechsellage zu schaffen. Im Staubschen Doppelbelastungsversuch wiesen sie bei diesen Tieren die blutzuckersenkende Wirkung des Karlsbader Mühlbrunns nach. In neuerer Zeit gehen eine Anzahl von Arbeiten aus dem Forschungsinstitut in Marburg unter Leitung von Pfannenstiel hervor. Bei der gleichen Versuchsanordnung, wie oben beschrieben, konnten Jusatz[26] die blutzuckersenkende Wirkung des Fachinger Wassers, Buhlan[11] die des Hersfelder Lullusbrunnens, Griese[19] die des Biskirchner Karlssprudels nachweisen. Dagegen fand Stern[48], daß der Hersfelder Linggbrunnen im Gegensatz zum Lullusbrunnen den Ablauf der Zuckerbelastungskurven in keiner Weise zu beeinflussen vermochte. In einer neuen Arbeit untersuchte Jäger[25] die Wirkung auf den Blutzucker von frischem Mineralwasser Staatlich Fachingen und solchem, das eine halbjährige Lagerung durchgemacht hatte. Das Ergebnis zeigte, daß das Mineralwasser durch die Lagerung nichts von seiner ursprünglichen Heilkraft verloren hatte. Alle diese genannten Versuche mit oft recht unterschiedlichen Ergebnissen führten notgedrungen zu einer Reihe von Theorien.

Zieht man in Betracht, daß es vor allem alkalische und alkalischsulfatische Mineralwässer waren, deren günstige Wirkung auf den diabetisch gestörten Stoffwechsel zuerst bekannt wurde, so liegt es nahe, die Blutzuckersenkung beim Diabetes auf eine alkalotische Umstimmung des gestörten Säurebasengleichgewichtes nach einer Trinkkur zurückzuführen (Arnoldi und Roubitschek[4a]). Hetenyi[24] konnte nachweisen, daß Alkalizufuhr den Blutzucker erniedrigt und die Harnzuckerausscheidung vermindert. Ebenso gelang es Elias und Kolb[13], durch intravenöse Alkaligaben eine Hypoglykämie zu erzeugen. Der Angriffspunkt für die Alkaligaben liegt im intermediären Stoffwechsel. Umgekehrt tritt bei Übersäuerung des Blutes eine deutliche Hyperglykämie auf. Elias[12] führt diese blutzuckererhöhende Wirkung der Säure auf die nachweisbare Mobilisation des Glykogens aus der Leber zurück. Die Reaktion wird in beiden Fällen nicht verändert, sondern nur die Titrationsalkalität und -acidität nimmt andere Werte an, so daß man dann von kompensierter Alkalose und Acidose spricht (Beckmann[6], Harpuder[21]). Das hängt mit der prompt wirkenden Pufferungskapazität des Blutes zusammen, die sich in einer Veränderung der Harnreaktion und der alveolären Kohlensäurespannung ausdrückt. Der alkalisierende Effekt der alkalischen Mineralwässer hängt aber nicht nur von ihrem Gehalt an Alkalicarbonaten ab, sondern sowohl die Neutralsalze im Mineralwasser als auch der Gehalt an freier Kohlensäure vermögen einen beträchtlichen Einfluß auf die Reaktionsregulierung des Blutes auszuüben. Es ist darum der Effekt des Brunnens auch in dieser Richtung von dem gesamten Mineralmilieu abhängig und nicht von einem einzigen mineralischen Bestandteil (Harpuder[21]). Neben einer Störung im Säurebasenhaushalt nehmen Arnoldi und Roubitschek[3] beim Diabetes melitus eine solche im Zuckertransport in den Geweben an. Den Grund hierfür sehen die beiden genannten Forscher in einer Grenzflächenalteration des Protoplasmas, hervorgerufen durch ein verändertes Verhalten der Salze K:Ca:Na. Dadurch wird die kolloidchemische Struktur der Zellgrenzflächen beeinflußt und dem Zuckermolekül der Eintritt in die Zellen erschwert. Den günstigen Einfluß eines Mineralwassers auf den erhöhten Blutzucker deuten sie in dem Sinne, daß diese Transportstörung durch bessere Zuckerverbrennung und geringeren Zuckerverlust behoben wird.

Roubitschek[43] betrachtet die Mineralwassertrinkkur als eine Art von Reiztherapie. Die als Elektrolyte wirkenden Salze machen nach seiner Ansicht die sensibilisierten Zellen für die Aufnahme des Zuckermoleküls geeigneter und erhöhen die Permeabilität. Damit wird der Zuckerzufluß ins Blut und Abfluß in die Gewebe im günstigen Sinne beeinflußt und eine bessere Zuckerverbrennung garantiert. Für diese Theorie sprechen Versuche von Geiger und Loewi[16].

Sie prüften an der Froschleber die Glucoseaufnahme aus dem Serum von Gesunden und Diabetikern und fanden, daß die Permeabilität der Froschleberzellen für Glucose aufgehoben war, wenn sie mit Diabetikerblut durchströmt wurden. Nahm man dagegen gesundes Blut, so wurde Glucose in die Zellen aufgenommen. Hamburger[20] konnte allerdings nachweisen, daß für die verschiedene Durchlässigkeit der Glomerulusmembran weniger die Struktur der Zellgrenzflächen, als die Struktur des Zuckermoleküls eine Rolle spielt. Die Glomerulusmembran zeigte nämlich für eine Anzahl stereoisomerer Zucker eine verschiedene Durchlässigkeit.

Wie schon oben erwähnt, beobachteten Kauffmann-Cosla und Zörkendörfer[28] und auch Bickel[7] nach einer Trinkkur mit Karlsbader und Marienbader Quelle neben dem Absinken des Blut- und Harnzuckers eine Abnahme der Zuckerabbauprodukte und des dysoxydablen Kohlenstoffs im Harn. Aus diesen Erfahrungen schließen sie, daß die Zufuhr der Mineralwässer eine Erhöhung der pathologisch erniedrigten Oxydationsfähigkeit der Zellen für Kohlehydrate erreicht werde. Ein ähnliches Resultat sei bisher nur durch Insulingaben erzielt worden. Außerdem konnten diese Autoren in allen ihren Versuchen eine deutliche Phosphatretention nach Brunnengaben feststellen. Dies bestätigt Stransky[50], der die negative Phosphorbilanz bei Diabetikern durch Gaben von Karlsbader Wasser wesentlich bessern, ja sogar gelegentlich einen Phosphatansatz erzielen konnte, ohne vermehrt Phosphate zu geben. Die intravenöse Einverleibung von Mono- und Dinatriumphosphat, vermag die alimentäre Hyperglykämie beträchtlich herabzusetzen und den erhöhten Blutzucker bei Diabetikern zu senken (Elias und Weiss[14]). Nimmt der Blutzucker ab und bleibt die alimentäre Hyperglykämie aus, so muß es sich nach Mayer[37] um eine Phosphatwirkung handeln, die hervorgerufen ist durch die Gaben von Karlsbader Wasser. Abelin[1] konnte an Gaswechselversuchen an Ratten zeigen, daß unter dem Einfluß von Phosphaten die spezifisch-dynamische Wirkung und damit im Zusammenhang die Oxydation im Tierorganismus tiefgreifend verändert wird. Bei Fütterung der Versuchstiere mit Kohlehydraten und Phosphaten war die Erhöhung des respiratorischen Quotienten viel geringer als bei reiner Kohlehydratkost.

Diese letzten Beobachtungen weisen bereits darauf hin, daß der Wirkung der Trinkkur auf den Mineralhaushalt besondere Bedeutung zukommt. Dieses ist vor allem im Rahmen des Stoffwechsels der Fall, da jener eng mit dem Wasser und Mineralhaushalt verknüpft ist. Anionen und Kationen sind im Körper auf ein bestimmtes Verhältnis eingestellt. Der Organismus ist bestrebt, dieses Ionengleichgewicht in jedem Falle innezuhalten. Durch direkte Zufuhr von Mineralien kann eine Veränderung im Kationen- und Anionenbestande kaum oder nur für kurze Zeit erzielt werden. Die Regulationsvorrichtungen des Körpers treten in Kraft und stellen das Gleichgewicht wieder her. Im Gegensatz dazu gelang es Luithlen[35a], bei Kaninchen durch Wechsel der Kost (Hafer-Grünfutter) erhebliche Veränderungen in dem Kationenbestande des Organismus nachzuweisen. Wiechowski[55] nahm daraufhin die Frage in Angriff, ob auch durch Zufuhr von Mineralwässern das Ionengleichgewicht erschüttert wird. Tatsächlich konnten er und seine Schüler nachweisen, daß Brunnengaben sowohl einen Mineralansatz als auch eine Transmineralisation bewirken können. So fanden Sgalitzer[46] und Stransky[51] bei Kaninchen, die aus-

schließlich mit Hafer ernährt wurden, bei zusätzlicher Zufuhr von Karlsbader Mühlbrunn eine bessere Ausnutzung der Kost. Dabei kam es zu einem reichlichen Ansatz von mineralischen Bestandteilen, ohne daß man die Kationenzufuhr erheblich gesteigert hatte. Nach KELLER-STOPPANY[31] bewirken Gaben von alkalischen ebenso wie von erdigen Wässern eine Transmineralisation zwischen Calcium und Magnesium derart, daß Calcium retiniert und Magnesium vermehrt ausgeschieden wird.

GEIGER und KROPF[15] weisen darauf hin, daß Änderungen des Kationengleichgewichts zu einer Modifikation der Zuckerverwertung führen. Die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Koständerung bei Kaninchen sehen sie als eine Kationenwirkung an. Über die Abhängigkeit einer experimentellen diabetischen Störung von dem Kationenbestande berichten WESELKO und LOEWI[53]. Durch Änderung der Kalikonzentration in der Durchströmungsflüssigkeit kann eine Störung des Zuckerverbrauchs diabetischer Kaninchenherzen hervorrufen oder gehemmt werden im Gegensatz zum Verhalten normaler Kaninchenherzen.

Auch MINKOWSKI[38] und WESKOTT[54] sehen die günstige Wirkung der Mineralwässer auf den Diabetes mellitus darin, daß das Elektrolytgleichgewicht verändert wird und es zu einer Umwandlung der Glucose in die reaktionsfähigere Enolform kommt. Mineralwässer sind ionisierte Lösungen, die hauptsächlich in ionisierter Form im Körper wirken (VOGT[52a]). Die Hauptstoffwechselwirkung der Mineralwässer ist demnach ihren Ionen zuzuschreiben, und die verschiedenen Ionenkombinationen drücken jedem Mineralwasser seinen individuellen Charakter auf.

Für die Fragestellung über den Einfluß von Mineralwässern auf den Kohlehydratstoffwechsel ist es entscheidend, daß Änderungen im Mineralbestand des Körpers möglich sind (GRAFE[18]) und damit eine Beeinflussung des Stoffwechsels eng verknüpft ist.

Eigene Versuche. Zur Untersuchung gelangten folgende Mineralwässer:

1. Kissinger Rakoczy-Quelle, eine Kochsalzquelle.
2. Homburger Elisabethenbrunnen, eine Kochsalzquelle.
3. Salzbrunner Oberbrunnen, ein alkalischer Säuerling.
4. Mergentheimer Wilhelmsquelle, eine alkalisch-sulfatische Quelle.

Weiterhin wurden 2 künstliche Salzgemische, das Kissinger und das Salzbrunner Salz der Firma Sandow, zum Versuch verwendet, um nachzuprüfen, ob künstliche Mineralwässer, die den gleichen Salzgehalt wie die Mineralquellen haben, auch in ihrer Wirkung den natürlichen Mineralwässern entsprechen.

Versuchsanordnung: Als Versuchstiere dienten Kaninchen von $1^1/_2$—2 kg Körpergewicht. Zu einer Versuchsserie gehörten 3—4 Tiere. Nach einer 3tägigen Übergangskost, die aus Kleie und Kartoffeln bestand, erhielten die Kaninchen eine streng einseitige Kartoffelkost, wie sie von GEIGER und KROPF[15] angegeben wurde. Als Unterlage in den Käfigen diente Holzwolle, so daß von dieser Seite her eine Fehlerquelle in der Versuchsanordnung vermieden war. Nach 8tägiger Kartoffelkost führte ich die erste Zuckerbelastungsprobe aus. Ich verwandte dazu nicht die von STAUB[47] angegebene Doppelbelastungsprobe, sondern die einmalige Zuckerbelastung, wie sie auch in der Klinik zur Prüfung des Zuckerhaushaltes ausgeführt wird. Nach Ermittlung des Blutzuckernüchternwertes erhielten die Tiere pro Kilogramm Körpergewicht 4 g Traubenzucker, der in Form einer 50proz. Traubenzuckerlösung mit einer Rekordspritze durch die Schlundsonde in den Magen eingespritzt wurde. Nach einer halben Stunde, nach 1 Stunde und dann stündlich bis nach 4 Stunden, also im ganzen 5mal, bestimmte ich die Blutzuckerwerte.

Das Blut wurde aus der Ohrvene des Kaninchens entnommen. Bei schlechten Venen und solchen, die durch häufige Punktionen thrombosiert und geschädigt waren, erreichte ich durch einen Tropfen Toluol eine ausgezeichnete Hyperämie. So machte die Blutentnahme keinerlei Schwierigkeiten.

Der Zucker im Blut wurde nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN[19a] ermittelt. Diese etwas mühsame Methode hat den Vorteil der großen Genauigkeit für sich. Zur Bestimmung eines Blutzuckerwertes wurde 2mal Blut entnommen, also jeweils eine Kontrollbestimmung ausgeführt. Nach der ersten Zuckerbelastungsprobe erhielten die einzelnen Tiere einer Versuchsserie zusätzlich zur Kartoffelkost eines der oben angegebenen Mineralwässer zugeführt. Am ersten Tage spritzte ich durch die Schlundsonde 30 ccm des Mineralbrunnens in den Magen der Tiere, am zweiten steigerte ich die Menge auf 40 ccm und in den folgenden 6 Tagen auf je 50 ccm. Nach diesen 8tägigen Brunnengaben kontrollierte ich den Nüchternblutzucker und belastete die Tiere mit der ihrem Gewicht entsprechenden Zuckermenge wie am Anfang.

Eine besondere Tierserie, die unter den gleichen Versuchsbedingungen gehalten wurde, erhielt an Stelle des Mineralwassers 8 Tage lang die gleiche Menge Leitungswasser zugeführt.

Ferner verwandte ich die käuflichen künstlichen Salzgemische, das Kissinger und das Salzbrunner Salz. Ich löste die gleiche Menge Salz, wie sie auch in 1 l des entsprechenden Mineralwassers enthalten ist, in 1000 ccm Leitungswasser auf und verabreichte es den Tieren 8 Tage lang unter den oben geschilderten Versuchsbedingungen. Das Ergebnis der dann folgenden zweiten Belastungsprobe verglich ich mit den nach natürlichen Mineralwassergaben gefundenen Werten.

Die Blutzuckernüchternwerte und Belastungswerte der einzelnen Versuchsserien stellte ich mir zur besseren Übersicht und zum Vergleich in Kurven dar.

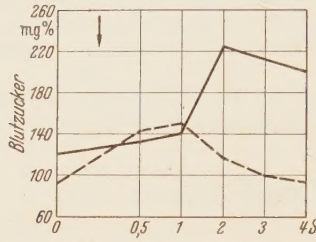

Abb. 1. Kissinger Rakoczy.

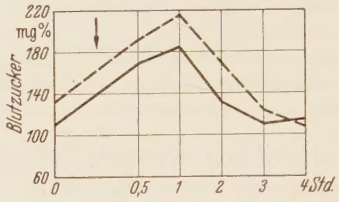

Abb. 2. Künstl. Kissinger Salz.

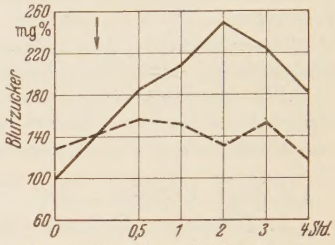

Abb. 3. Homburger Elisabethenbr.

——— Blutzuckerbelastungskurve nach einfacher Kartoffelfütterung. – – – – Blutzuckerbelastungskurve nach zusätzlichen Gaben von Mineralwasser. ↓ Traubenzuckerbelastung.

Versuchsergebnisse: Bei Verabreichung von Kissinger Rakoczy-Quelle zeigte sich bei allen Tieren eine deutliche Senkung des Nüchternblutzuckers. Der Verlauf der Belastungskurven war bei den einzelnen Tieren verschieden, doch lagen die Werte der alimentären Hyperglykämie beträchtlich unter denen, vor den Brunnengaben gefundenen. Bei Tier 3 überschritt die 2. Kurve, die nach Mineralwassergaben ermittelte, die 1., nach einfacher Kartoffelkost gefundene, in den Anfangswerten um ein Geringes. Bei diesem Tier und bei

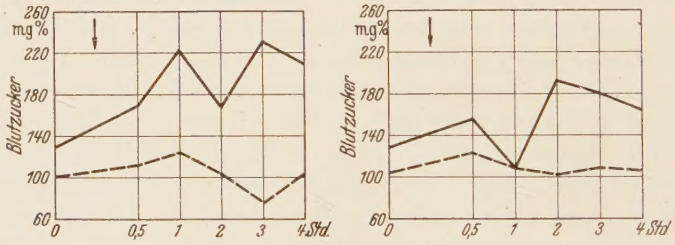

Abb. 4. Mergentheimer Wilhelmsquelle.

——— Blutzuckerbelastungskurve nach einfacher Kartoffelfütterung. – – – – Blutzuckerbelastungskurve nach zusätzlichen Mineralwassergaben. ↓ Traubenzuckerbelastung.

allen anderen aber zeigten die Vierstundenwerte eine beachtenswerte Herabsetzung gegenüber den ersten Belastungsergebnissen (Abb. 1). Im Versuch mit künstlichem Kissinger Mineralwasser, war eine positive Wirkung nicht zu verzeichnen. Bei Tier 27 verlief die zweite Belastungskurve parallel oberhalb der ersten, bei Tier 25 im ersten Teil fast gleich verlaufend, in den Drei- und Vierstundenwerten ebenfalls erhöht (Abb. 2).

Wenn man die Befunde dieser zuletzt genannten Versuche mit den Resultaten vergleicht, die ich mit natürlichem Mineralwasser erzielt habe, so ist daraus deutlich ersichtlich, daß im Gegensatz zu der blutzuckersenkenden Wirkung der ursprünglichen Mineralquelle das künstliche Kissinger Salz den Blutzuckerspiegel nicht zu beeinflussen vermochte.

Einen Verlauf, ähnlich der Belastungskurven bei Kissinger Rakoczy-Brunnen, fand ich nach einer Trinkkur mit Homburger Elisabethenbrunnen. Während die Blutzuckernüchternwerte kaum verändert waren, zeigte die alimentäre Hyperglykämie ganz besonders niedrige Werte, verglichen mit den Belastungswerten vor den Brunnengaben (Abb. 3). Allein bei Tier 22 trat nach der Trinkkur anfangs eine stärkere alimentäre Hyperglykämie

auf, die aber rasch zu einem niedrigen Vierstundenwert absank. Insgesamt kann man auch hier von einer günstigen Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Brunnengaben sprechen.

In einer 3. und 4. Versuchsserie verabfolgte ich den Tieren einen alkalischen Säuerling (Salzbrunner Oberbrunnen) und einen alkalisch-sulfatischen Brunnen (Mergentheimer Wilhelmsquelle). Bei allen Tieren dieser beiden Serien zeigte es sich sehr regelmäßig, daß die Belastungskurven nach Brunnenzufütterung sehr viel tiefer lagen als vorher. Die Mergentheimer Quelle senkte außerdem den Nüchternblutzucker ganz beträchtlich, der nach Gaben von Salzbrunner Oberbrunnen bei allen Tieren unbeeinflußt blieb (Abb. 4 und 5).

Zum Vergleich mit dem natürlichen Mineralwasser prüfte ich dann das künstliche Salzbrunner Salz. Der Nüchternblutzucker war nach den Salzgaben deutlich erhöht, die alimentäre Hyperglykämie gesteigert, und der weitere Verlauf der Kurve lag ungefähr parallel der ersten, vor den Salzgaben gefundenen Belastungskurve (Abb. 6). Auch in die-

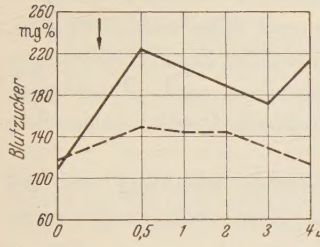

Abb. 5. Salzbrunner Oberbrunnen.

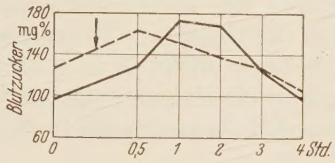

Abb. 6. Künstl. Salzbrunner Salz.

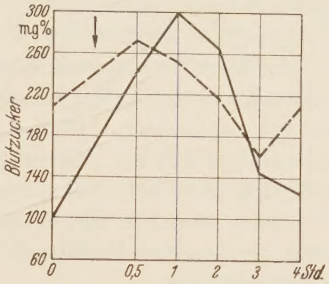

Abb. 7. Leitungswasser.

sem Fall war der Unterschied in der Wirkung eines natürlichen und künstlichen Mineralwassers deutlich ersichtlich. Das künstliche Mineralwasser ließ keine sichere Wirkung erkennen.

Allen diesen Versuchsreihen stellte ich nun eine Kontrollserie gegenüber, deren Tiere an Stelle des Mineralwassers die gleiche Menge Leitungswasser erhielten. Die Versuchsbedingungen waren die gleichen wie vorher. Nach 8tägiger Verfütterung des Leitungswassers war keine Veränderung des Blutzuckerspiegels bei der von mir gewählten Belastung zu erkennen. Die Belastungskurven verliefen durchaus parallel, wenn man von geringen Schwankungen zwischen erster und zweiter Belastungskurve absehen will (Abb. 7).

In einer Tabelle habe ich die prozentuale Steigerung der Blutzuckerbelastungskurven vor und nach Brunnengaben, bezogen auf den Blutzuckernüchternwert, berechnet und in einer dritten Zahlenreihe die Senkung der Belastungskurve nach Mineralwassergaben, bezogen auf die Kurve vor der Trinkkur, in Prozenten ausgedrückt, zusammengestellt. Als Beispiel wählte ich die Ergebnisse nach einer Trinkkur mit Salzbrunner Oberbrunnen. Die Belastungswerte der 3 Tiere dieser Versuchsserie faßte ich zusammen, berechnete den mittleren Wert und ermittelte dann die prozentuale Steigerung der beiden Belastungskurven und die Senkung der zweiten Belastungskurve. Aus dieser Tabelle geht noch einmal eindeutig hervor, daß eine beträchtliche Senkung der alimentären Hyperglykämie bis zu 25% und der Vierstundenwerte bis zu 31,2% durch Mineralwassergaben erreicht werden konnte (Tabelle).

A.	B.	C.	
79,3%	36,1%	25,1%	$^1/_2$-Stundenwert
109,7%	59,1%	25,1%	1- ,,
48,8%	37,0%	9,5%	2- ,,
32,5%	18,5%	11,6%	3- ,,
55,7%	7,6%	31,3%	4- ,,

A. = Prozentuale Steigerung der Blutzuckerbelastungskurve nach 8tägiger Kartoffelfütterung, bezogen auf den Nüchternwert. — B. = Prozentuale Steigerung der Zuckerbelastungskurve nach zusätzlichen Gaben von Salzbrunner Oberbrunnen. — C. = Senkung der Blutzuckerbelastungskurve nach 8tägigen Brunnengaben in Prozenten ausgedrückt, bezogen auf die Belastungswerte vor den Mineralwassergaben.

Zusammenfassung: 1. Obwohl die Literatur zeigt, daß die Balneologie in der Behandlung des Diabetes mellitus seit alters her eine Rolle spielt, blieb dieser Therapie bisher die allgemeine Anerkennung versagt. Durch klinische und tierexperimentelle Untersuchungen hat man einen wissenschaftlichen Beweis für die erfahrungsgemäß günstige Beeinflussung des gestörten Zuckerstoffwechsels durch Mineralwassertrinkkuren angestrebt. Zahlreiche Theorien, die zur Klärung dieser Wirkung aufgestellt wurden, haben zu keinem endgültigen Ergebnis geführt.

2. Die Fragestellung meiner Arbeit war folgende:

Lassen sich im experimentellen Tierversuch durch systematisch, nach Menge und Zeit genau kontrollierte Einverleibungen von Mineralwässern bei Tieren Einflüsse auf den Blutzuckerspiegel gewinnen?

Sind die gleichen Ergebnisse nachweisbar, wenn an Stelle der Mineralquellen deren Ersatzprodukte unter den gleichen Bedingungen einverleibt werden bzw. Salzlösungen, die eine möglichst genaue Nachahmung der natürlichen Heilquellen darstellen? Es wurden solche Mineralquellen zu den Versuchen herangezogen, bei denen nach ärztlicher Erfahrung ein günstiger Einfluß auf den gestörten Zuckerhaushalt beobachtet werden konnte.

3. Beim Versuch mit Kissinger Rakoczy-Quelle und Homburger Elisabethenbrunnen, beides Kochsalzquellen, konnte ich einen deutlich niedrigeren Verlauf der Zuckerbelastungskurven beobachten. Ebenso waren die Vierstundenwerte besonders nach Homburger Elisabethenbrunnen beträchtlich herabgesetzt. Kissinger Rakoczy-Quelle vermochte außerdem den Blutzuckernüchternwert erheblich zu senken.

Beim Versuch mit Salzbrunner Oberbrunnen, einem alkalischen Säuerling, war bei kaum veränderten Nüchternblutzucker ein niedrigerer Verlauf der Zuckerbelastungskurven zu verzeichnen.

Beim Versuch mit Mergentheimer Wilhelmsquelle, einem alkalisch-sulfatischen Brunnen, zeigten sowohl die Blutzuckernüchternwerte als auch die Zuckerbelastungswerte eine beträchtliche Herabsetzung. Diese 4 verwendeten Mineralquellen bieten insofern eine Ähnlichkeit in ihrer Wirkung dar, als sie das Gesamtergebnis, also einen erheblichen Einfluß auf die alimentäre Hyperglykämie, aufweisen. Eine Senkung des Nüchternblutzuckers wurde mit Kissinger Rakoczy-Quelle und Mergentheimer Wilhelmsquelle erzielt.

Im Versuch mit Leitungswasser an Stelle des Mineralwassers konnte keine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels erreicht werden. Im Versuch mit künstlichen Salzgemischen, dem künstlichen Kissinger und Salzbrunner Salz, waren die Blutzuckernüchternwerte und der Verlauf der Zuckerbelastungskurven unverändert bzw. erhöht.

4. Die tierexperimentellen Versuche haben ergeben, daß eine günstige Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels durch Mineralwassergaben möglich ist. Nimmt man nun die günstigen klinischen Erfahrungen hinzu, die Ärzte sich bei Mineralwassertrinkkuren seit Jahren erworben haben, so ist damit die Berechtigung gegeben, Mineralwassertrinkkuren neben den anderen Heilmitteln mit in die Therapie des Diabetes mellitus einzuschalten, ohne behaupten zu wollen, daß die Wirkung beim Tier mit der beim Menschen identisch sei.

Beim Versuch mit Leitungswasser und künstlichen Salzlösungen blieb eine positive Wirkung auf den Blutzuckerspiegel aus. Es sind also nicht die Flüssigkeitsmenge und der Salzgehalt der Quelle allein, die diese Wirkung bedingen, sondern die natürliche Heilquelle wirkt durch ihre individuellen Charaktereigenschaften, die komplizierter sind und nicht durch eine einfache Salzanalyse erschöpft werden können, was auch aus den verschiedenen Eigenschaften der untersuchten Mineralquellen hervorgeht. Künstliche Salzlösungen sind also kein gleichwertiger Ersatz für die natürlichen Mineralwässer.

Nachtrag: Die blutzuckersenkende Wirkung des Karlsbader Mühlbrunns und Neuenahrer Sprudels, verglichen mit ihren künstlichen Ersatzprodukten.

Durch ärztliche Erfahrung ist es seit langem bekannt, daß Heilkuren in Karlsbad und Neuenahr einen günstigen Einfluß auf die gestörte Stoffwechsellage beim Diabetes mellitus haben. In klinischen und tierexperimentellen Versuchen haben sich Ärzte und Chemiker bemüht, auch die spezielle Wirkung einer Mineralwassertrinkkur auf den Kohlehydratstoffwechsel nachzuweisen. Gerade der Karlsbader

Mühlbrunn ist zu diesen Versuchen immer wieder herangezogen worden. Auf die älteren Untersuchungen von Kuelz, Riess, Senator, Seegen und Glax möchte ich hier nur hinweisen.

In neueren Arbeiten berichten Arnoldi und Ettinger von der Herabsetzung des Blutzuckers nach einer Trinkkur mit Karlsbader Mühlbrunn bei Diabetikern, Arnoldi und Roubitschek weisen auf die vermehrte Alkalireserve, also Besserung des gestörten Säurebasengleichgewichts beim Diabetes hin. Kauffmann-Cosla und Zörkendörfer, die als bedeutendes Moment beim Diabetes mellitus die pathologisch erniedrigte Oxydationsfähigkeit der Zellen ansehen, fanden nach den Brunnengaben ein Schwinden der Abbauprodukte des Zuckers im Harn, und auch der Quotient C/N im Harn nahm normale Werte an. Dies nahmen sie als Beweis einer Besserung der Oxydationsfähigkeit der Zellen für Kohlehydrate. Bei ihren Versuchen trat auch sehr regelmäßig eine Phosphatretention auf. Einen ähnlichen Phosphatansatz konnte Stransky im Tierversuch erreichen, ohne daß er den Tieren vermehrt Phosphate gegeben hätte. Mayer nahm deshalb an, daß es sich bei der harn- und blutzuckersenkenden Wirkung des Karlsbader Mühlbrunns um eine Phosphatwirkung handele. Geiger und Kropf konnten an Kaninchen, die durch einseitige Kartoffelkost in eine labile Stoffwechsellage gebracht wurden, nach einer Trinkkur mit Karlsbader Mühlbrunn, ebenso wie nach neutralisiertem Karlsbader Mühlbrunn, eine deutliche Herabsetzung der Blutzuckernüchternwerte als auch der alimentären Hyperglykämie nach Glucosebelastung nachweisen.

Von den alkalischen Mineralwässern war es vor allem der Neuenahrer Sprudel, der sich bei den Diabetikern einer besonderen Beliebtheit erfreute. Maase und Salecker bestätigen den günstigen Einfluß dieser Quelle auf die Glykosurie bei Diabetikern. Bei leichten und mittelschweren Fällen konnten sie außerdem eine erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens beobachten, die auch eine Zeitlang über die Kurdauer hinaus anhielt. Bickel prüfte später in Tierversuchen den Einfluß des Neuenahrer Sprudels an dem Verhalten des dysoxydablen Kohlenstoffs im Harn. Unter der Einwirkung der Trinkkur nahm der dysoxydable Kohlenstoff im Harn ab, die Oxydationsfähigkeit der Zellen für Kohlehydrate war durch die Mineralwassergaben gesteigert worden.

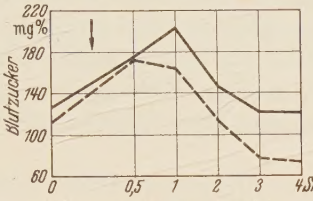

Abb. 8. Karlsbader Sprudel

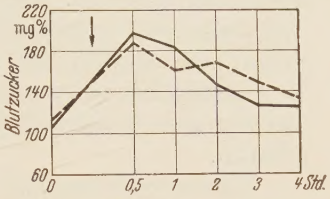

Abb. 9. Künstl. Karlsbader Salz

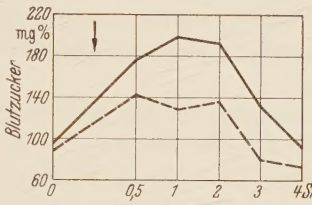

Abb. 10. Neuenahrer Sprudel

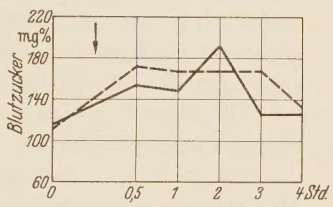

Abb. 11. Künstl. Neuenahrer Salz

——— Blutzuckerbelastungskurve nach einfacher Kartoffelfütterung. – – – – Blutzuckerbelastungskurve nach zusätzlichen Gaben von Mineralwasser. ↓ Traubenzuckerbelastung.

Nachdem in diesen Versuchen der günstige Einfluß der beiden Quellen auf den Blut- und Harnzucker, das Säurebasengleichgewicht, die Oxydationsfähigkeit der Zellen für Kohlehydrate und schließlich auf den Mineralhaushalt im klinischen und Tierexperiment nachgewiesen wurde, war es von Interesse, zu wissen, inwieweit die künstlichen Ersatzprodukte dieser Mineralquellen, die eine möglichst genaue Nachahmung darstellen, in ihrer Wirkung auf den Blutzuckerspiegel den natürlichen Mineralwässern entsprechen. Arnoldi und Ettinger konnten mit künstlichem Karlsbader Salz im klinischen Versuch ähnliche Wirkungen auf den Blutzuckerspiegel erzielen wie mit dem natürlichen Karlsbader Mühlbrunn. Geiger und Kropf erreichten dasselbe mit einer Lösung, die die wichtigsten Kationen des Karlsbader Mineralwassers allerdings in Form von Chloriden enthielt.

Es wurden darum zu meinen Versuchen die künstlichen Salzgemische der Firma Sandow, die in ihrer Zusammensetzung den natürlichen Mineralwässern entsprechen sollen, das künstliche Karlsbader- und Neuenahrer Salz herangezogen.

Eigene Versuche: Als Versuchstiere dienten Kaninchen, die ausschließlich mit Kartoffeln ernährt wurden. Nach 8tägiger Fütterung erhielten die Tiere das Mineralwasser zugeführt. Täglich spritzte ich den Tieren 50 ccm des entsprechenden Mineralwassers bzw. Salzgemisches durch die Schlundsonde in den Magen. Diese Trinkkur dauerte 8 Tage. Vor und nach den Brunnengaben wurde je eine Zuckerbelastungsprobe angesetzt. Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers erhielten die Tiere 4 g Traubenzucker, der in Form einer 50proz. Traubenzuckerlösung durch die Schlundsonde in den Magen der Tiere eingespritzt wurde. Nach einer halben Stunde, nach 1 Stunde und dann stündlich bis nach 4 Stunden, bestimmte ich die Blutzuckerwerte. Ich verwandte dazu die Methode nach Hagedorn-Jensen. Das Blut wurde aus der Ohrvene des Kaninchens entnommen. Das Ergebnis der Zuckerbelastung vor und nach Brunnen- bzw. Salzgaben stellt Abb. 8-11 dar.

Zur Verabreichung des künstlichen Mineralwassers löste ich die gleiche Menge des Salzes, wie sie auch in 1 l des entsprechenden natürlichen Mineralwassers enthalten ist, in 1000 ccm Leitungswasser auf und führte sie den Tieren unter den oben beschriebenen Bedingungen zu.

Versuchsergebnisse: Nach Verabreichung von Karlsbader Mühlbrunn und Neuenahrer Sprudel war bei allen Tieren ein niedrigerer Verlauf der zweiten Belastungskurven zu verzeichnen. Während die Blutzuckernüchternwerte nur gering herabgesetzt waren, zeigte die alimentäre Hyperglykämie besonders niedrige Werte. Der Abfall der Kurve war bedeutend steiler, und die Vierstundenwerte erreichten oder lagen zum Teil unter dem Ausgangswert.

Im Versuch mit den künstlichen Ersatzprodukten, dem Karlsbader und Neuenahrer Salz, war bei gleichen Versuchsbedingungen keine sichere Wirkung auf den Blutzuckerspiegel zu erkennen. Die zweiten Blutzuckerbelastungskurven wichen nur ganz gering von denen nach einfacher Kartoffelkost gefundenen Werten ab. Diese Versuchsergebnisse zeigen ganz deutlich, daß künstliche Mineralwässer wohl in ihrer Salzanalyse weitgehend den natürlichen entsprechen, in ihrer Wirkung hier speziell auf den Kohlenhydratstoffwechsel aber in keiner Weise den Mineralquellen gleichwertig gegenübergestellt werden können.

Zusammenfassung: In der vorliegenden Arbeit wurde im Tierversuch die blutzuckersenkende Wirkung des Karlsbader Mühlbrunns und Neuenahrer Sprudels, einer alkalisch-sulfatischen und alkalischen Quelle, nachgewiesen. Die Kurven der alimentären Hyperglykämie verliefen nach Mineralwassergaben beträchtlich niedriger als ursprünglich nach einfacher Kartoffelfütterung.

Die zum Vergleich herangezogenen den Mineralwässern entsprechenden künstlichen Salzgemische vermochten den Blutzuckerspiegel nicht zu beeinflussen.

Es ist darum nicht gleichgültig, ob eine Trinkkur mit natürlichen oder künstlichen Mineralwässern durchgeführt wird. Das Ersatzprodukt ist immer eine einfache Salzlösung, der die biologisch wirksamen Faktoren der natürlichen Mineralquelle fehlen.

Literaturverzeichnis.

[1] J. Abelin, Klin. Wschr. **1925** II, 1732. — [2] Arnoldi u. Ettinger, Klin. Wschr. **1922** II, 2083. — [3] Arnoldi u. Roubitschek, Dtsch. med. Wschr. **1922** I, 250. — [4] Arnoldi u. Roubitschek, Münch. med. Wschr. **1923**, 702. — [4a] Arnoldi u. Roubitschek, Münch. med. Wschr. **1926** II, 1106. — [5] Walter Arnoldi, Z. Bäderkde **1927**, 714. — [6] Kurt Beckmann, Balneologe **1**, 104 (1934). — [7] Adolf Bickel, Arch. f. Baln. **1926**, 409. — [8] Bickel u. Kauffmann-Cosla, Klin. Wschr. **1925** II, 1343. — [9] Boruttau, Z. Baln. **1911/12**, Nr 9, 232. — [10] Emil Bürgi, Ann. schweiz. Ges. Baln. **1927**, H. 22. — [11] Helmuth Buhlan, H. 3 der Arb. Staatl. Forsch.-Abt. f. Kurortwiss. u. med. Klimatol., Marburg 1935. — [12] Herbert Elias, Biochem Z. **48**, 120 (1913). — [13] Elias u. Kolb, Biochem. Z. **52**, 331 (1913). — [14] Elias u. Weiss, Berl. klin. Wschr. **1921**, 959. — [15] Geiger u. Kropf, Arch. f. exper. Path. **139**, 290 (1929); **147**, 272, 281 (1930). — [16] Geiger u. Loewi, Klin. Wschr. **1922** I, 1210. — [17] J. Glax, Lehrbuch der Balneologie **1**, 36; **2**, 60. Stuttgart: Ferdinand Enke 1897. — [18] E. Grafe, Balneologe **1937**, 276. — [19] Heinrich Griese, H. 7 der Arb. Staatl. Forsch.-Abt. Kurortwiss. u. med. Klimat., Marburg 1937. — [19a] Hagedorn-Jensen, Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik von Friedrich Müller, S. 132. München: J. F. Bergmann 1937. — [20] H. J. Hamburger, Klin. Wschr. **1922** I, 418. — [21] Karl Harpuder, Z. Kurortwiss. **2**, 85 (1933). — [22] Haug, Balneologe **1936**, H. 9, 402. — [23] Hesse u. Franke, Klin. Wschr. **1935** II, 1647. — [24] Hétenyi-Geza, Z. exper. Med. **57**, 409 (1927). — [25] Heinrich Jäger, H. 10 der Arb. Staatl. Forsch.-Abt. Kurortwiss. u. med. Klimatol., Marburg 1938. — [26] Jusatz, Dtsch. med. Wschr. **1933**, 1124. — [28] Kauffmann-Cosla u. Zörkendörfer, Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, H. 3 (1927). — [27] Kauffmann-Cosla u. Zörkendörfer, Biochem. Z. **184**, H. 1—3 (1927). — [29] Kauffmann-Cosla u. Zörkendörfer, Ref. von R. Zörkendörfer, Z. Bäderkde **1928**, 734. — [30] Kauffmann-Cosla u. Zörkendörfer, Med. Klin. **1927**, Nr 10. — [31] Keller-Stoppany, Ann. schweiz. Ges. Baln. **1929**, H. 24. — [32] Kratschmer, Zit. nach Glax, Lehrbuch der Balneologie **2**, 62. Stuttgart: Ferdinand Enke 1897. — [33] Kuelz, Diabetes mellitus. **1**, 31; **2**, 154. Marburg: Ewert 1874/75. — [34] J. Kühnau, Med. Welt **1**, 586 (1937). — [35] Lay, H. 2 der Arb. Staatl. Forsch.-Abt. Kurortwiss.u. med. Klimat., Marburg 1935. — [35a] Luithlen, Z. exper. Path. u. Ther. **69**, 365 (1912). — [36] Maase u. Salecker, Veröff. Z.stelle Baln. **2**, H. 7 (1914). — [37] Paul Mayer, Dtsch. med. Wschr. **1922**, 827. — [38] Minkowski, Dtsch. med. Wschr. **1922** I, 475. — [39] Naunyn, Der Diabetes mellitus, S. 106 u. 175.

Wien 1898. — [40] v. Noorden u. Isaac, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung, S. 476. Berlin: Julius Springer 1927. — [41] Pendl, Balneologe **1935**, H. 6. — [42] Riess, Berl. klin. Wschr. **1877**, Nr 39. — [43] Rudolf Roubitschek, Arch. f. Baln. **1925**, 90. — [44] Seegen, Der Diabetes mellitus, S. 272. Berlin: Hirschwald 1893. — [45] Senator, Diabetes in von Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 1879. — [46] Oskar Sgalitzer, Veröff. Z.stelle Baln. **2**, 225 (1914). — [47] Hans Stern, H. 6 der Arb. Staatl. Forsch.-Abt. Kurortwiss. u. med. Klimatol., Marburg 1936. — [49] Stransky, Wien. klin. Wschr. **1938**, 660. — [50] Stransky, Biochem. Z. **122** (1921). — [51] Stransky, Biochem. Z. **221**, 74 (1930). — [52] Vogt, Jkurse ärztl. Fortbildg **1937**, H. 3 — Prakt. Arzt **16**, H. 8 (1931). — [53] Weselko u. Loewi, Münch. med. Wschr. **1913**, 690. — [54] Weskott, Z. Kurortwiss. **2**, 609 (1933). — [55] W. Wiechowski, Z. Baln. **1912**, Nr 15, 433.

Arnoldi u. Ettinger, Klin. Wschr. **1922** II, 2083. — Arnoldi u. Roubitschek, Münch. med. Wschr. **1926** II, 1106. — A. Bickel, Arch. f. Baln. **1926**, 409. — Geiger u. Kropf, Arch. f. exper. Path. **139**, 290 (1929); **147**, 281 (1930). — Glax, Lehrbuch der Balneologie **1**, 36; **2**, 60. — Hagedorn-Jensen, Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik von Friedrich Müller, S. 132. München: J. F. Bergmann 1937. — Kauffmann-Cosla u. Zörkendörfer, Ref. v. Zörkendörfer, Z. Bäderkde **1928**, 734. — Kuelz, Diabetes mellitus **1**, 31; **2**, 154. Marburg: Ewert **1874/75**. — Maase u. Salecker, Veröff. Z.stelle Baln. **2**, H. 7 (1914). — Mayer, Dtsch. med. Wschr. **48**, 827 (1922). — Riess, Berl. klin. Wschr. **1877**, Nr 39. — Seegen, Der Diabetes mellitus, S. 272. Berlin: Hirschwald 1893. — Senator, Diabetes in von Ziemssens Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie 1879. — Stransky, Biochem. Z. **122** (1921).

Breslau, Reichsanstalt für das Deutsche Bäderwesen.

Lebenslauf.

Ich, Elisabeth Wienskowski, wurde als Tochter des Kaufmanns Franz Wienskowski und seiner Ehefrau Cäcilie, geb. Voit, am 5. Januar 1913 zu Frankenstein i./Schl. geboren. Nach einer vierjährigen Volksschule besuchte ich das Städtische Lyzeum in Frankenstein bis Untersekunda und das Oberlyzeum in Glatz, wo ich 1932 das Reifezeugnis erhielt. Vom Sommersemester 1932 an studierte ich Medizin. Während meines vorklinischen Studiums besuchte ich die Universitäten Graz, Wien und Königsberg. Hier legte ich am 31. Juli 1934 die ärztliche Vorprüfung ab. Die ersten klinischen Semester studierte ich an den Universitäten in München und Freiburg i./Breisgau. Die letzten vier Semester arbeitete ich an der Breslauer Universität, wo ich am 30. November 1937 mein ärztliches Staatsexamen beendete.

Meine Tätigkeit während meines praktischen Jahres erstreckte sich auf die Universitätskinderklinik, die Reichsanstalt für das deutsche Bäderwesen und die Universitätsfrauenklinik, sämtlich zu Breslau. Am 15. Dezember 1938 erhielt ich meine Bestallung als Arzt.

Für die freundliche Zuweisung der von mir behandelten Arbeit bin ich Herrn Prof. Dr. Vogt zu großem Dank verpflichtet.